

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 60-120812

(43)Date of publication of application : 28.06.1985

(51)Int.Cl.

A61K 31/59

(21)Application number : 58-226968

(71)Applicant : TEIJIN LTD

(22)Date of filing : 02.12.1983

(72)Inventor : NISHIKAWA OSAMU
UOTANI TAKAHIRO

(54) REMEDY FOR DIABETIC OSTEOPENIA

(57)Abstract:

PURPOSE: A pharmaceutical, containing active vitamin D3 such as 1 α -hydroxycholecalciferol, 1 α -24-dihydroxycholecalciferol, etc. as an active constituent, and very useful for treating diabetic osteopenia.

CONSTITUTION: A remedy for diabetic osteopenia containing active vitamin D3 such as 1 α -hydroxycholecalciferol, 1 α -24-dihydroxycholecalciferol, etc. in an amount of 0.1W10 μ g. The administration of the active vitamin D3 remarkably increases the mineral content in bones of a patient with a diabetic osteopenia, e.g. osteoporosis or osteomalacia, as compared with a patient suffering from usual osteopenia and therefore is very useful for treatment. The above-mentioned remedy is preferably in the form of oral administration, e.g. gelatin soft capsule.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's
decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's
decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

⑩ 日本国特許庁(JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A) 昭60-120812

⑬ Int.Cl.⁴
A 61 K 31/59識別記号
ADF庁内整理番号
6664-4C

⑭ 公開 昭和60年(1985)6月28日

審査請求 未請求 発明の数 1 (全6頁)

⑮ 発明の名称 糖尿病性骨減少症治療剤

⑯ 特 願 昭58-226968

⑰ 出 願 昭58(1983)12月2日

⑱ 発 明 者 西 川 修 小平市鈴木町2丁目772番地
 ⑲ 発 明 者 魚 谷 恭 弘 越谷市神明町2丁目92番1号
 ⑳ 出 願 人 帝 人 株 式 会 社 大阪市東区南本町1丁目11番地
 ㉑ 代 理 人 弁 理 士 前 田 純 博

明 細 書

1. 発明の名称

糖尿病性骨減少症治療剤

2. 特許請求の範囲

1. 活性型ビタミンD₃類を活性成分として含有する糖尿病性骨減少症治療剤。2. 活性型ビタミンD₃類が1-α-ヒドロキシコレカルシフェニコールである特許請求の範囲第1項記載の糖尿病性骨減少症治療剤。3. 活性型ビタミンD₃類が1-α, 24-ジヒドロキシコレカルシフェニコールである特許請求の範囲第1項記載の糖尿病性骨減少症治療剤。4. 活性型ビタミンD₃類を0.1～10μg含有する特許請求の範囲第1項～第3項のいずれか1項記載の糖尿病性骨減少症治療剤。

5. 経口投与形態にある特許請求の範囲第1項～第4項のいずれか1項記載の糖尿病性骨減少症治療剤。

6. 経口投与形態がセラチンソフトカプセル剤

である特許請求の範囲第5項記載の糖尿病性骨減少症治療剤。

3. 発明の詳細な説明

本発明は糖尿病性骨減少症の治療剤に関する。更に詳細には本発明は1-α-ヒドロキシコレカルシフェニコール、1-α, 24-ジヒドロキシコレカルシフェニコールなどの活性型ビタミンD₃類を活性成分として含有する糖尿病性骨減少症の治療剤に関する。

1-α-ヒドロキシコレカルシフェニコール、1-α, 24-ジヒドロキシコレカルシフェニコール、1-α, 26-ジヒドロキシコレカルシフェニコールなどの活性型ビタミンD₃類は、生体内のカルシウムレベルを調節し、骨吸収、骨軟化症などのいわゆる骨減少症に有用であることが知られている〔U.S. Patent No. 4,622,801; ビタミンD (Vitamin D): バイオケミカル・アンド・メディカル・アプリケーション(Biochemical Research and its clinical Application) (1979) 1099～1106〕。

特開昭60-120812(2)

一方、近年になつて、活性型ビタミンD₃類と生体内のインシュリンレベルとの関係が注目されており、これらに関連して多くの報告がなされている。

これらのなかでも特に文献「エンドクリノロジー (Endocrinology), vol108, No2, 733 ~ 735, 1981」には、エウトリを用いた実験を行ないインシュリンが生体内において、ビタミンD₃の代謝産物である1 α , 25-ジヒドロキシコレカルシフェロールの分泌を促進することが記載されている。文献「サイエンス (SCIENCE N C E), vol109, 823 ~ 825 (1980)」には、ラットの糖尿病実験を行ない、ビタミンD₃が膵臓からのインシュリンの分泌を促進し、他方グルカゴンの分泌には影響を与えないことが報告されている。

また文献「リサーチコミュニケーションズ イン ケミカル パーソロジー アンド ファーマコロジー (Research Communications in Chemical Pathology and Pharmacology), vol.

33, No1, July, 153 ~ 161 (1981)」には、糖尿病中のグルコース及びインシュリンレベルが異常に高くなっている遺伝的肥満マウスを用い、このマウスに1 α -ヒドロキシコレカルシフェロールを投与することによつて、血漿中のグルコース及びインシュリンレベルが正常値に戻り、他方カルシウムレベルは影響を受けないことが示されており、また1 α -ヒドロキシコレカルシフェロールは生体内に蓄積するインシュリンのレセプターの感受性を高めることが予想される旨の記載がなされている。

しかしながら本発明者の知るかぎり、1 α -ヒドロキシコレカルシフェロール、1 α , 24-ジヒドロキシコレカルシフェロールなどの活性型ビタミンD₃類が、インシュリンレベルの低下に起因する糖尿病の病態において、生体内の骨に及ぼす影響を及ぼすかについて報告した文献はない。

本発明者らは、糖尿病の合併症として知られる糖尿病性骨減少症の患者に對し、1 α -ヒド

ロキシコレカルシフェロール、1 α , 24-ジヒドロキシコレカルシフェロール等の活性型ビタミンD₃類を投与した場合に、いかなる影響を与えるかについて詳細に検討した結果、活性型ビタミンD₃類の投与により糖尿病性骨減少症の患者の骨におけるミネラル密度が、通常の骨減少症の患者に投与した場合に比べて著しく増大すること、従つて活性型ビタミンD₃類が糖尿病性骨減少症の治療に極めて有効であることを見出し本発明に到達したものである。

しかして本発明は、活性型ビタミンD₃類を治療剤として含有する糖尿病性骨減少症治療剤である。

本発明において用いられる活性型ビタミンD₃類としては、例えば1 α -ヒドロキシコレカルシフェロール、1 α , 24-ジヒドロキシコレカルシフェロール、1 α , 25-ジヒドロキシコレカルシフェロール、1 α , 24, 25-トリヒドロキシコレカルシフェロール、1 α , 24-ジヒドロキシコレカルシフェロールが好ましい。

これらの活性型ビタミンD₃類は公知の化合物であり、例えばジャーナルオブアメリカンケミカルソサエティ (J. Am. Chem. Soc.), 55, 2718 (1933) ; ケミカル ファーマコロジーカル ブレティン (Chem. Pharm. Bull.), 21, 2558 (1978) ; U.S. Patent 4, 022, 501 等に記載された方法により容易に化学合成し得るものである。

かかる活性型ビタミンD₃類は、糖尿病性骨減少症の患者に投与した場合、患者の骨におけるミネラル密度を、通常の骨減少症の患者に投与した場合に比べて著しく増大する。従つて、活性型ビタミンD₃類を治療剤とする薬剤は糖尿病性骨減少症の治療に極めて有効である。

本発明で言う糖尿病性骨減少症とは、糖尿病の発症により、骨密度低下、骨軟化症などのいわゆる骨減少症を併発した病態を言う。

活性型ビタミンD₃類の投与は経口、非経口のいずれでもよく、非経口投与としては筋肉内、皮下、静脈内、腹腔内などが挙げられる。なかでも経口投与が好ましく、従つて本発明の薬

特開昭60-120812(3)

製剤は適口投与形態にあるのが好ましい。活性型ビタミンD₃類を活性成分とする糖尿病性骨減少症治療剤の形態として、例えばカプセル剤、錠剤、散剤、顆粒剤、漿剤、アルコール懸液剤、脂懸液剤、水性懸濁剤などが挙げられる。カプセル剤としては、ゼラチンソフトカプセル剤が好ましい。

油性溶液剤の溶媒としては、植物油たとえばヤシ油、トウモロコシ油、蕎麦油、ココナツ油、花生油、魚肝油、油状ニステルたとえばポリソルベート50などを使用することができる。

錠剤、散剤、顆粒剤などは乳糖、でんぷん、タルク、ステアリン酸マグネシウム、糖などの通常の化合物を用いて、公知の方法により製造される。坐剤はカカオ脂またはそのトリグセライドなどから通常の方法により得られる。

また、活性型ビタミンD₃類の保存寿命を延長するために、製剤中に抗酸化剤たとえアスコルビン酸、ブチル化ヒドロキソアニールを

たはヒドロキノンなどを混入することが有利である。また錠剤の安定化を目的として活性型ビタミンD₃類をβ-サイクロデキストリンあるいはメチル化サイクロデキストリンによる包埋化合物として用いることも出来る。

活性型ビタミンD₃類の投与量は0.0002～1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 、好ましくは0.002～0.2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ の範囲が好ましい。従つて本発明の製剤中には活性型ビタミンD₃類を活性成分として0.1～10 μg 含有せしめるものが好ましい。

以上に詳述した如く、本発明によれば、活性型ビタミンD₃類を活性成分として含有する糖尿病性骨減少症治療剤が提供され、かかる治療剤は、糖尿病状態により、骨粗鬆症、骨軟化症などのいわゆる骨減少症を併発した病態の治療に極めて有用である。

以下、本発明を実施例により更に詳細に説明する。

実施例1

(1) 50～80歳の老年者女性8例を以下の各群に分類し臨床試験を実施した。

第一群、活性型ビタミンD₃類非投与糖尿病性骨減少症患者：

8例の糖尿病を有する老年者女性例につき糖尿病コントロールを行なつたのみで2年間の骨塩含量（ミネラル含量）（BMC）の測定を経時的に行なつた。

第二群、活性型ビタミンD₃類投与糖尿病性骨減少症患者：

8例の骨減少症患者につき糖尿病のまま2年間にわたり骨塩含量の経時変化を観測した。

第三群、1- α -ヒドロキシコレカルシフェロール投与糖尿病性骨減少症患者：

7例の糖尿病性骨減少症患者に対し1- α -ヒドロキシコレカルシフェロール1 $\mu\text{g}/\text{day}$ を2年間にわたり投与し骨塩含量の経時変化を測定した。

第四群、1- α -ヒドロキシコレカルシフェロ

ール投与糖尿病性骨減少症患者：

10例の骨減少症患者に対し、1- α -ヒドロキシコレカルシフェロール0.3～1 $\mu\text{g}/\text{day}$ を2年間にわたり投与し骨塩含量の経時変化を観測した。

第五群、1- α 、24-ジヒドロキシコレカルシフェロール投与糖尿病性骨減少症患者：

11例の糖尿病性骨減少症患者に対し1- α 、24-ジヒドロキシコレカルシフェロール1 $\mu\text{g}/\text{day}$ を2年間にわたり投与し骨塩含量を観測した。

第六群、1- α 、24-ジヒドロキシコレカルシフェロール投与糖尿病性骨減少症患者：

10例の骨減少症患者に対し1- α 、24-ジヒドロキシコレカルシフェロール1 $\mu\text{g}/\text{day}$ を2年間にわたり投与し骨塩含量の経時変化を観測した。

(2) ここで骨塩含量の測定法は周知の方法であり、フォトアブソープションメトリー（photoabsorptionmetry）により行なつた。BMCの

結論

測定は治療前、治療後3ヶ月、6ヶ月、12ヶ月、18ヶ月、24ヶ月に於いて行つた。治療前の骨密度値(R. H. C.)を100%とし、以後の値は治療前後に對する%変化で示した。

なお原則としてこの1年間糖尿病患者の糖尿病治療は糖尿病コントロールが良好となるよう奨励させ、食事は1日1,800~1,800 Kcalの食事摂取を旨とした。

50 第一群～第六群における甘塩含量の経時變化の測定結果を第1圖及び第2圖に示した。

(e) 第 1 図により以下のことがわかる。

活性型ビタミンD₃薬を投与しない第1群、第2群では骨塩含量が低下し、1α-ヒドロキシコルカルシフェロールを投与した第3群（骨粗鬆症患者）の場合には骨塩含量が低下しない。

これに対し、徐原幹性骨減少症患者に1-ヒドロキシコレカルシフェロールを投与した第三群の場合には、轉換速度が著しく増加する。このことから1-ヒドロキシコ

レカルシフェロールは特効
能患者の治療に有用である
。

(b) 第 8 図より以下のことが

枯陸型ビタミンD缺乏症を認
 め、二群では骨密度が低下
 し、24ーヒドロキ
 シコルチゾールを授与した第五群
 には骨密度が増進する。
 尿閉性骨粗鬆症(腎
 不全者)とを比べると第五群
 の増進が著しいことから、
 ドコキシコルチゾールは
 尿性骨減少症患者の治療に
 用いられる。

案例 2

1. α-ヒドロキシコレカル
防油に溶解し、7.49/ml の濃度
ゼラチン 10 の濃度部、グリ

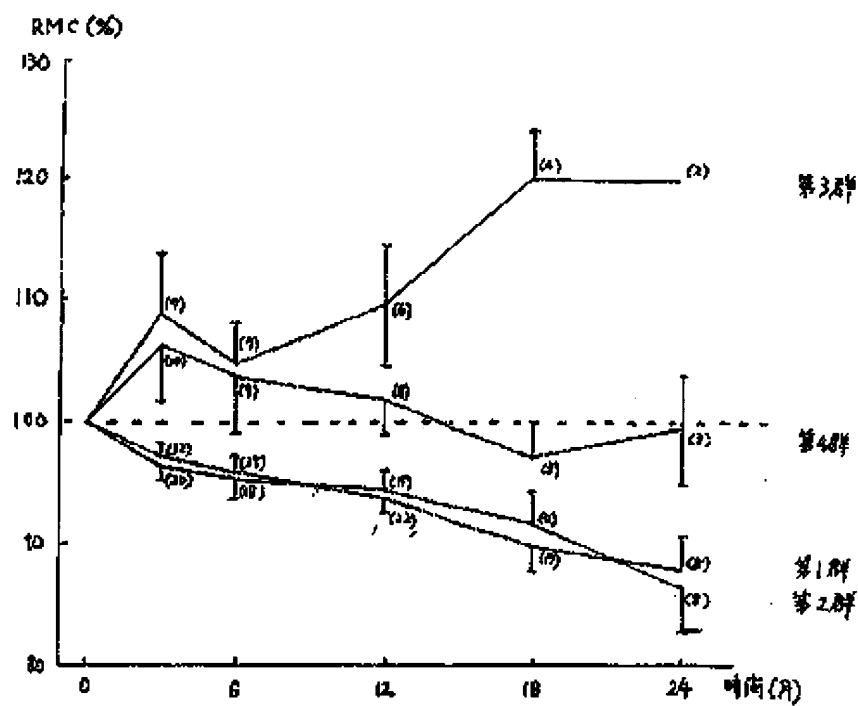
パラオキシ安息香酸ニナル0.2重量部、パラオキシ安息香酸プロピル0.2重量部、1-パラースルホフエニルアゾー2-ナフトール-6-スルホン酸シナトリウム塩0.8重量部および精製水80重量部から成る溶液組成分を均質撹拌して核溶液とし、3カゾセルにつき1gヒドロキシコレアルフエニロールが1pp含有するように適量硫酸カプセル製造機を用いて列流を給してゼラチンフタカプセル剤を製造した。

4. 図面の簡単な説明

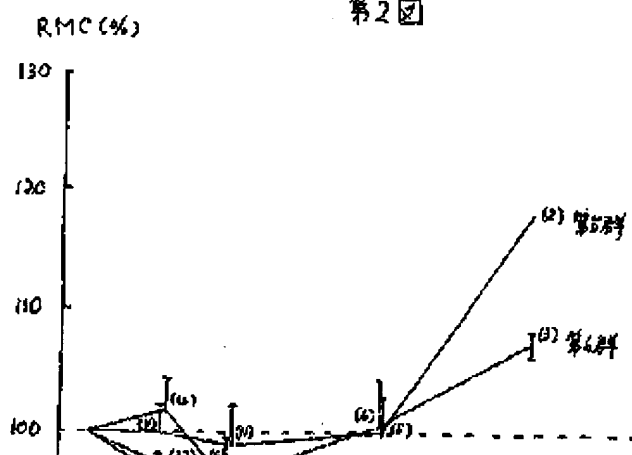
第1回は、難病検査費減少促進者K1★ーヒド
がキックオフをシブエーブルを授与した瑞会の一

特開昭

第 1 図



第 2 図



[First Hit](#)[Previous Doc](#)[Next Doc](#)[Go to Doc#](#)

Generate Collection

Print

L2: Entry 1 of 3

File: JPAB

Jun 28, 1985

PUB-NO: JP360120812A

DOCUMENT-IDENTIFIER: JP 60120812 A

TITLE: REMEDY FOR DIABETIC OSTEOPENIA

PUBN-DATE: June 28, 1985

INVENTOR-INFORMATION:

NAME

COUNTRY

NISHIKAWA, OSAMU

UOTANI, TAKAHIRO

ASSIGNEE-INFORMATION:

NAME

COUNTRY

TEIJIN LTD

APPL-NO: JP58226968

APPL-DATE: December 2, 1983

US-CL-CURRENT: 514/167

INT-CL (IPC): A61K 31/59

ABSTRACT:

PURPOSE: A pharmaceutical, containing active vitamin D3 such as 1 α -hydroxycholecalciferol, 1 α -24-dihydroxycholecalciferol, etc. as an active constituent, and very useful for treating diabetic osteopenia.

CONSTITUTION: A remedy for diabetic osteopenia containing active vitamin D3 such as 1 α -hydroxycholecalciferol, 1 α -24-dihydroxycholecalciferol, etc. in an amount of 0.1~10 μ g. The administration of the active vitamin D3 remarkably increases the mineral content in bones of a patient with a diabetic osteopenia, e.g. osteoporosis or osteomalacia, as compared with a patient suffering from usual osteopenia and therefore is very useful for treatment. The above-mentioned remedy is preferably in the form of oral administration, e.g. gelatin soft capsule.

COPYRIGHT: (C)1985,JPO&Japio

[Previous Doc](#)[Next Doc](#)[Go to Doc#](#)